

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**МІНЯЙЛЕНКО ЛЮБОВ ЄВГЕНІВНА**

УДК 616.12-009.72-06:616.36]-008.8-097-009-085

**НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ  
СТЕНОКАРДІО НАПРУЖЕННЯ, АСОЦІЙОВАНУ З  
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ, ТА ЇХ  
МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Запоріжжя – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор Михайловська Наталія Сергіївна, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор Степанов Юрій Миронович, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», директор;

доктор медичних наук, професор Журавльова Лариса Володимирівна, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3.

Захист відбудеться “04” квітня 2018 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69095, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотечі Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69095, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий “02” березня 2018 року.

В. о. ученого секретаря  
спеціалізованої вченої ради,  
професор



О.В. Крайдашенко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, оскільки займає перше місце серед причин інвалідизації і смертності населення (Коваленко В.М. та співавт., 2016). У структурі поширеності та захворюваності від хвороб системи кровообігу її частка становить 37,4% і 27,5% відповідно. Найбільш поширеною формою ІХС є стабільна стенокардія напруження, яка зустрічається у 1,8-6,5% населення різних регіонів України (Горбась І.М., 2012). Актуальним є виявлення спільних патогенетичних механізмів ІХС і супутніх захворювань внутрішніх органів з метою вироблення комплексного та індивідуалізованого підходу до діагностики та лікування коморбідної патології (Сумин О.М. та співавт., 2017).

Поряд із ІХС важливою медико-соціальною проблемою є захворювання печінки, які у 60% випадків спостерігаються в осіб працездатного віку (Вірстюк Н. Г. та співавт., 2017). Найчастішою формою хронічної патології гепатобіліарного тракту у світі є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП): її поширеність сягає 33% (Lim K. et al., 2016). Результати епідеміологічних досліджень свідчать про збільшення захворюваності на НАЖХП у пацієнтів з інсулінорезистентністю, що виникає на тлі метаболічних порушень. Поширеність НАЖХП серед хворих на ожиріння складає 90% (Barros F. et al., 2016), на цукровий діабет 2 типу – 60-70% (Hazlehurst J.M. et al., 2016), а у хворих з метаболічним синдромом (МС) – 100% (Драпкина О. М. та співавт., 2015). Тому деякі автори вважають НАЖХП печінковою складовою маніфестації МС (Williams T., 2015).

Відомо, що НАЖХП підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань і збільшує смертність від них у 1,4-2 рази (Скибчик В. А., 2014) незалежно від інших проявів МС (Ткач С. М. та співавт., 2016). Жирова інфільтрація печінки виявляється у 90% пацієнтів з кардіоваскулярною патологією (Benedict M. et al., 2017). В якості потенційних механізмів, які призводять до взаємного прогресування ІХС і НАЖХП розглядаються дисліпідемія, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, системне запалення, дисбаланс адипоцитокінів, ендотеліальна дисфункція, які здійснюють несприятливий синергічний вплив на перебіг обох захворювань (Степанов Ю. М. та співавт., 2017).

На сьогодні одним із перспективних напрямків сучасної внутрішньої медицини є пошук нових біологічних маркерів, які б мали незалежне прогностичне значення у хворих зі стабільними формами ІХС та супутньою патологією печінки (Корнеева О.Н., 2016). Серед них особлива увага приділяється гормонам жирової тканини адипонектину, що має антидіабетичну, антиатерогенну і протизапальну дію (Achari A.E. et al., 2017), а також резистину,

який асоціюється з активацією системного запалення та інсулінорезистентністю (Shen C. et al., 2014). Важливою патогенетичною ланкою між стеатозом печінки та ІХС вважають дисфункцію ендотелію, що визначає тромбогенність, запальні зміни, вазореактивність і стабільність атеросклеротичної бляшки (Кенжаев М.Л. та співавт., 2015). Одним із сучасних маркерів дисфункції ендотелію, який безпосередньо пов'язаний як з ІХС, так і з НАЖХП, є асиметричний диметиларгінін (ADMA) – ендогенний інгібітор ферменту NO-синтетази, що каталізує перетворення L-аргініну в окис азоту (Журавльова Л.В., 2017; Matrozoza J., 2016). Незважаючи на існуючі дослідження, недостатньо вивчений вплив нейрогуморальних та метаболічних порушень на клінічний перебіг, структурно-функціональний стан серця і судин, вегетативний статус у хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження, асоційовану з НАЖХП.

Раннє виявлення і лікування НАЖХП дозволить попередити розвиток ускладнень у хворих на ІХС, а також зменшити серцево-судинну захворюваність і смертність (Patil R. et al., 2017). Проте у сучасних національних стандартах не висвітлені рекомендації щодо ведення пацієнтів з ІХС та супутньою НАЖХП через відсутність доказової бази. Враховуючи, що однією з патогенетичних ланок формування даної синтропії виступає ураження печінки, одним із шляхів оптимізації лікування хворих є призначення комбінованої фармакотерапії з додаванням гепатопротектора урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та амінокислоти з плеїотропним ефектом – L-аргініну (Жигунова А.К., 2013). Однак ефективність їх застосування у хворих на ІХС залежно від морфо-функціонального стану печінки потребує проведення комплексних наукових досліджень.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення клінічних особливостей перебігу, детермінант розвитку і прогресування ІХС на тлі супутньої НАЖХП та розробки диференційованих підходів до лікування цієї коморбідної патології з урахуванням нейрогуморальних і метаболічних порушень, що обґрунтовує доцільність проведення даного наукового дослідження.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини за темою: «Ішемічна хвороба серця, асоційована з супутньою патологією внутрішніх органів: клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти, моніторинг факторів ризику, удосконалення діагностики, обґрунтування диференційованих підходів до профілактики, лікування та медичної реабілітації» (№ державної реєстрації 0114U001959). Автор є співвиконавцем

роботи. У рамках зазначеної теми автором проведено підбір, комплексне обстеження, лікування і динамічне спостереження за хворими на ІХС, асоційовану з НАЖХП.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики та лікування ІХС: стабільної стенокардії напруження, поєднаної з неалкогольною жировою хворобою печінки, на підставі отримання нових наукових даних про клініко-патогенетичну роль нейрогуморальних порушень та обґрунтування їх фармакологічної корекції.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити метаболічні особливості (антропометричні параметри, ліпідний обмін, прояви інсулінорезистентності) у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП.

2. Дослідити показники структурно-функціонального стану серця і судин хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП.

3. Виявити зміни варіабельності серцевого ритму, електричної активності серця, частоту і тривалість епізодів ішемії міокарда у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП.

4. З'ясувати рівні адипоцитокінів (резистин, адипонектин), маркерів системного запалення і дисфункції ендотелію (С-реактивний протеїн, асиметричний диметиларгінін) у хворих на ІХС залежно від наявності супутньої НАЖХП.

5. Встановити наявність та характер взаємозв'язків нейрогуморальних порушень з особливостями клінічного перебігу, структурно-функціональними змінами серця і судин, варіабельністю серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП.

6. Дослідити клінічну ефективність комбінованої фармакотерапії препаратами екзогенного L-аргініну та урсодезоксихолевої кислоти на тлі базисного лікування хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП.

*Об'єкт дослідження:* ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки.

*Предмет дослідження:* клінічний перебіг, структурно-функціональний стан серця і судин, варіабельність серцевого ритму, ішемічні та аритмічні зміни міокарда, інсулінорезистентність, адипоцитокіновий профіль, системне запалення та ендотеліальна дисфункція, функціональний стан печінки, ефективність комбінованого лікування у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП.

*Методи дослідження:* клінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, антропометричне вимірювання, швидкий алкогільний скринінговий тест (Fast-тест) – для оцінки суб'єктивних та об'єктивних проявів захворювання, виключення алкогільної залежності; біохімічні – для визначення показників ліпідного спектру, маркерів цитолізу (АЛТ, АСТ) і холестазу



(ГГТ та ЛФ); імуноферментні – для визначення рівнів адипоцитокінів (резистину, адипонектину), маркерів системного запалення і дисфункції ендотелію (С-реактивного протеїну, асиметричного диметиларгініну), рівня інсуліну з розрахунком індексів інсулінорезистентності (НОМА-IR, CARO); маркерів гепатотропних вірусів В,С (HBsAg, AtHCV) – для виключення вірусної етіології ураження печінки; інструментальні: двовимірна ехокардіоскопія, імпульсно-хвильова доплерографія, визначення товщини комплексу інтима-медіа – для з'ясування особливостей структурно-функціональних змін серця і судин; добове моніторування ЕКГ за Холтером – для дослідження показників варіабельності серцевого ритму, частоти і тривалості епізодів ішемії міокарда; УЗД печінки – для визначення ультрасонографічних ознак неалкогольної жирової хвороби печінки; тест Фібромакс (FibroMax) або пункційна біопсія печінки – для визначення морфологічного стану органу (стеатозу, фіброзу, активності некрозапального процесу) за необхідністю; методи варіаційної статистики – параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, ROC-аналіз, розрахунок відносного ризику, побудова бінарного дерева рішень.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на підставі комплексного дослідження отримані нові наукові дані щодо взаємозв'язку між адипоцитокіновим дисбалансом, інтенсифікацією системного запалення, ендотеліальною дисфункцією та інсулінорезистентністю, визначена їх патогенетична роль у прогресуванні кардіоваскулярного ремоделювання, ішемічних, аритмічних і вегетативних змін у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП. Доповнені наукові дані про те, що у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП спостерігаються більш суттєві метаболічні порушення, що проявляються збільшенням індексу маси тіла, обводу талії, рівня тригліцеридів, інсуліну, індексу НОМА та зменшенням індексу CARO порівняно з хворими на ІХС без патології печінки ( $p < 0,05$ ), при цьому ступінь вираженості цих змін залежить від активності патологічного процесу у печінці. Уточнено частоту реєстрації багатокомпонентного метаболічного синдрому у пацієнтів з ІХС та НАЖХП, який складає 78% у структурі обстежених хворих.

Розширені наукові дані про негативний вплив НАЖХП на перебіг ІХС: стабільної стенокардії напруження за рахунок виникнення більш вираженої ішемії міокарда, змін електричної активності серця та його вегетативної регуляції, що підтверджується вірогідним збільшенням загальної тривалості та глибини депресії сегмента ST, тривалості її максимального епізоду, кількості епізодів шлуночкової екстрасистолії, зменшенням часових та спектральних показників варіабельності серцевого ритму (BCP) поряд зі збільшенням співвідношення LF/HF порівняно з хворими на ІХС без патології печінки. Доповнені наукові дані про особливості структурно-функціональних змін серця

та судин у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, що залежать від стадії НАЖХП та пов'язані з активністю запального процесу у печінці.

Поглиблені наукові дані про те, що у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, виявляється дисбаланс адипоцитокінів (збільшення сироваткового рівня резистину, зменшення концентрації адипонектину і співвідношення адипонектин/резистин), дисфункція ендотелію (збільшення концентрації ADMA) на тлі персистуючого системного запалення (підвищення рівня С-реактивного білка) та встановлено їх кореляційний зв'язок з індикаторами ураження печінки. Вперше на підставі ROC-аналізу та подальшого розрахунку відносного ризику доведено патогенетичну роль виявлених нейрогуморальних порушень у прогресуванні ІХС на тлі НАЖХП та визначено, що індекс НОМА  $>3,26$  од., рівень ADMA  $>0,6$  мкмоль/л та співвідношення адипонектин/резистин  $>1,23$  є маркерами, що асоціюються з наявністю стеатозу печінки.

Вперше доведено клінічну ефективність комбінованого лікування з включенням УДХК та екзогенного L-аргініну до базисної терапії хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, що сприяло вірогідному зниженню проявів інсулінорезистентності, поліпшенню показників ліпідного, адипоцитокінового профілю, функціонального стану ендотелію, діастолічного наповнення ЛШ, зменшенню загальної тривалості ішемії міокарда на тлі нормалізації функціонального стану печінки. За допомогою побудови бінарного дерева рішень продемонстрована доцільність найбільш раннього призначення запропонованої терапії хворим на ІХС при наявності супутньої НАЖХП.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано та обґрунтовано спосіб ранньої діагностики НАЖХП у хворих на ІХС шляхом визначення індексу НОМА та/або співвідношення адипонектин/резистин та/або рівня ADMA. Аргументовано необхідність включення до переліку обов'язкових методів дослідження у хворих на ІХС із супутньою НАЖХП проведення добового моніторингу ЕКГ з кількісним аналізом аритмій та параметрів варіабельності серцевого ритму для своєчасного виявлення вегетативного дисбалансу, аритмічних, ішемічних змін міокарда та контролю ефективності призначеної терапії. Розроблено рекомендації щодо включення до базисної терапії ІХС, поєднаної з НАЖХП, комбінації УДХК та L-аргініну з метою покращення клінічного стану хворих, зниження інсулінорезистентності, нормалізації адипоцитокінового профілю та функції ендотелію (патент України на корисну модель №99835 від 25.06.2015; нововведення в систему охорони здоров'я №144/3/16).

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічних і терапевтичних відділень КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6»

м. Запоріжжя, ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, КМУ «Міська клінічна лікарня №3» м. Чернівці, КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №11 Дніпропетровської обласної Ради», ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності Міністерства охорони здоров'я України» м. Дніпро, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету, кафедрі терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедрі сімейної медицини з курсом пропедевтики Медичного інституту Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація представляє собою власне дослідження. Автором самостійно проведено патентно-інформативний пошук та узагальнення літературних даних, розроблено план проведення дослідження. Дисертант особисто провела підбір пацієнтів, їх клінічне та інструментальне обстеження, здійснила забір крові для лабораторних досліджень. Імуноферментний аналіз виконувався на базі Навчального медико-лабораторного центру при безпосередній участі автора. Дисертант самостійно проводила призначення терапії та контролювала її ефективність. Здобувач самостійно створила базу даних, статистично опрацювала та проаналізувала результати досліджень, інтерпретувала їх, написала всі розділи дисертації, сформулювала основні положення та висновки, оформила дисертацію. Автор особисто підготувала наукові матеріали до публікації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на XVII, XVIII Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2016, 2017), всеукраїнських науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2016, 2017), LXX Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (м. Мінськ, 2016), VII International students conference of young medical researchers (м. Вроцлав, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (м. Одеса, 2017), LX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (м. Харків, 2017).



Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр загальної практики – сімейної медицини, внутрішніх хвороб №1, внутрішніх хвороб №2, внутрішніх хвороб №3, інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України 15 листопада 2017 року.

**Публікації.** За темою дисертаційного дослідження опубліковано 18 наукових праць, з них 7 статей – у фахових наукових виданнях України, 7 – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз (3 статті в журналах, що включені до наукометричної бази Web of Science), 11 тез доповідей, 8 робіт – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель та 1 галузеве нововведення в системі охорони здоров'я.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 217 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 31 таблицею, 18 рисунками та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 262 джерела (з них 134 кирилицею, 128 латиною) і займає 31 сторінку, додатків. Обсяг основного тексту – 154 сторінки.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика хворих і методи дослідження.** Під спостереженням знаходились 120 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу віком 60,0 (55,0; 64,0) років, з них 67 (55%) чоловіки і 53 (45%) жінки, які на момент включення в дослідження перебували на стаціонарному лікуванні у КУ «Міська клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя з 2014 по 2017 рік. До групи контролю увійшли 30 практично здорових осіб, зіставних за віком і статеву приналежністю. Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол №4 від 28 травня 2015 р.).

При включенні хворих у дослідження використовувалися такі критерії: верифікована (документована) ІХС: стабільна стенокардія напруження II-III функціонального класу; наявність НАЖХП: стеатозу та стеатогепатиту; письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: алкогольна хвороба та цироз печінки, аутоімунні, вірусні гепатити; серцева недостатність III-IV функціонального класу за NYHA; гострий інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія; клапанні вади серця; коматозні стани будь-якої етіології; бронхіальна астма або ХОЗЛ; гострі інфекційні захворювання; гіпотиреоз; тяжкі соматичні захворювання у період

загострення і в стадії декомпенсації; наявність онкологічних, психічних захворювань.

Всі обстежені особи початково були розділені на дві групи: 1 група (основна) – 60 хворих на ІХС з супутньою НАЖХП віком 58 (44; 64) років, серед них 33 (55%) чоловіки і 27 (45%) жінки. 2 група (група порівняння) – 60 хворих на ІХС без НАЖХП віком 60,5 (54; 68) роки, серед них 36 (60%) чоловіки і 24 (40%) жінки.

Діагноз ІХС і функціонального класу стабільної стенокардії ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень згідно з Національними стандартами (Накази МОЗ України від 03.07.2006 № 436, від 02.03.2016 № 152 зі змінами від 23.09.2016 №994). Компоненти метаболічного синдрому у хворих на ІХС визначались за критеріями IDF (2009 р.). Діагноз НАЖХП встановлювався відповідно до критеріїв World Gastroenterology Organization Global Guidelines (2012 р.), адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014р.) та уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (2014 р.) після виключення іншої етіології ураження печінки. З цією метою визначали маркери вірусних гепатитів, проводили Fast-тест – швидкий алкогольний скринінговий тест (для визначення ймовірності зловживання алкоголем), тест Fibromax (для виключення вірусної, аутоімунної, алкогольної етіології ураження печінки, визначення ступеня її стеатозу та фіброзу) або пункційна біопсія печінки (для виключення інших причин ураження печінки та оцінки стадії фіброзу) за необхідністю. За даними морфофункціонального дослідження печінки у 45 (75%) хворих виявлений стеатоз S2-S3 стадії, у 15 (25%) – стеатогепатит мінімального ступеня активності. Фіброз печінки відповідав стадії F0-F2 за шкалою METAVIR.

Методом рандомізації хворі на ІХС із супутньою НАЖХП розподілені на підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 33 хворих, які отримували стандартну базисну терапію ІХС, яка включала антиагрегант, β-адреноблокатор, статин, інгібітор АПФ або блокатор АРА II, нітрати (згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 р.); 2 підгрупа – 27 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали комбінацію УДХК у дозі 20 мг/кг маси тіла на добу, розділену на 2 прийоми, та 4,2% розчин L-аргініну гідрохлориду шляхом внутрішньовенної інфузії по 100 мл 1 раз на добу протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування L-аргініну аспартату по 5 мл (1 г) три рази на день. Тривалість лікування склала 3 місяці.

На 1-3 добу перебування у стаціонарі проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження згідно із

загальноприйнятими стандартами (наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006). При антропометричному дослідженні вимірювали обвід талії (ОТ), стегон та їх співвідношення, розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові виконувалося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (Італія). Рівень інсуліну у сироватці крові досліджували за допомогою набору реактивів виробництва фірми Monobind (USA); асиметричного диметиларгініну – фірми Immundiagnostik (Germany); адипонектину і резистину – фірми Mediagnost (Germany); СРБ – фірми Biomerica (USA); рівень гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і лужної фосфатази (ЛФ) визначали фотометричним методом з використанням наборів реактивів PLIVA-Lachema Diagnostika (Чеська республіка) згідно з інструкціями, що додавались до набору. Індеси НОМА та CARO розраховували за загальноприйнятими формулами. На базі КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя проводили клініко-інструментальне обстеження хворих: еходоплеркардіоскопію з вимірюванням товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) на сонних артеріях на ультразвуковому діагностичному сканері "MyLab40" фірми «eSaote» (Італія), добове моніторування ЕКГ за методом Холтера за допомогою приладу «Кардіосенс К» («ХАІ-МЕДИКА», Україна) відповідно до сучасних рекомендацій. Для оцінки ефективності терапії вивчено динаміку клінічного стану, даних інструментальних, лабораторних методів дослідження у хворих 1 та 2 підгруп через 3 місяці лікування.

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми "Statistica 6.0 for Windows" (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки були представлені у вигляді  $Me$  ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) (медіана, 25 і 75 перцентіль). При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні – для незалежних вибірок і критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального). Для оцінки діагностичної значущості застосовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic) за допомогою побудови характеристичних кривих залежності чутливості і специфічності досліджуваних ознак і розрахунком

площі під робочою характеристичною кривою (AUC). Для кількісної оцінки взаємозв'язку між впливом певного чинника та видом патологічних змін проводили аналіз відносного ризику (ВР). Залежність ефективності комплексного лікування із включенням УДХК та L-аргініну від рівня біомаркерів у хворих основної групи було проаналізовано шляхом побудови бінарного дерева рішень. Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** У хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП встановлено достовірне збільшення маркерів холестатичного синдрому (ЛФ у 1,35 раза та ГГТ в 1,30 раза), тенденцію до збільшення рівня АЛТ і тимолової проби порівняно з хворими на ІХС без патології печінки. При цьому у хворих на ІХС з НАСГ рівень АЛТ на 39%, АСТ на 38% вище порівняно з хворими на ІХС зі стеатозом печінки. За іншими параметрами функціонального стану печінки суттєвої різниці між групами не виявлено.

У хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, порівняно з хворими на ізольовану ІХС, спостерігались такі метаболічні особливості: збільшення ІМТ на 8,73%, обводу талії на 6,38%, рівня інсуліну у 2,42 раза, індексу НОМА у 2,35 раза та зниження індексу CARO у 2 рази, достовірне підвищення рівня тригліцеридів (на 36%), тенденція до збільшення рівнів загального холестерину (ЗХС), ЛПНЩ, індексу атерогенності та зменшення холестерину ЛПВЩ. У хворих на ІХС з НАСГ індекс НОМА на 25%, рівень ЛПВЩ на 11% нижче порівняно з пацієнтами зі стеатозом печінки ( $p < 0,05$ ). Чотирикомпонентний метаболічний синдром зафіксовано у 78% хворих на ІХС із НАЖХП (проти 51% в групі порівняння;  $\chi^2 = 9,37$ ;  $p < 0,05$ ). Погіршення функціонального стану та активність патологічного процесу у печінці пов'язано з прогресуванням метаболічних порушень, що підтверджується наявністю кореляційних зв'язків між АЛТ та ІМТ ( $r = +0,60$ ;  $p < 0,05$ ), індексом НОМА ( $r = +0,46$ ;  $p < 0,05$ ), ЗХС ( $r = +0,68$ ;  $p < 0,05$ ), ЛПНЩ ( $r = +0,58$ ;  $p < 0,05$ ); АСТ та індексом НОМА ( $r = +0,60$ ;  $p < 0,05$ ); ГГТ та рівнем інсуліну ( $r = +0,64$ ;  $p < 0,05$ ), індексом CARO ( $r = +0,46$ ;  $p < 0,05$ ), ТГ ( $r = +0,41$ ;  $p < 0,05$ ), ЛПНЩ ( $r = +0,40$ ;  $p < 0,05$ ), індексом атерогенності ( $r = +0,50$ ;  $p < 0,05$ ); ЛФ та ЛПВЩ ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ).

При оцінці структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС, що перебігає на тлі НАЖХП, порівняно з хворими без патології печінки, встановлено збільшення товщини задньої стінки ЛШ на 13%, відносної товщини стінки (ВТС) ЛШ на 22%, індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ на 9,5%, індексу жорсткості міокарда (ІЖМ) ЛШ на 33%, тенденцію до зменшення фракції викиду (ФВ) ЛШ. Виявлено достовірне зниження швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ ( $V_e$ ) на 10%, співвідношення  $V_e/V_a$  на 17,5% та збільшення часу ізовольомічного розслаблення IVRT на 11,34% у порівнянні з пацієнтами без структурно-функціональних змін печінки. Товщина комплексу

інтима-медіа суттєво переважала у групі хворих з коморбідною патологією: 1,12 мм проти 0,94 мм, що було зареєстровано у 70% хворих (проти 55% в групі порівняння;  $\chi^2=4,89$ ;  $p<0,05$ ). У хворих на ІХС з НАСГ КДР ЛШ на 10% та КДО ЛШ на 9,89% переважають аналогічні параметри у хворих на ІХС зі стеатозом печінки ( $p<0,05$ ). Виявлені особливості кардіоваскулярного ремоделювання асоціюються зі змінами функціонального стану печінки, що підтверджується наявністю кореляційних зв'язків між АСТ та ТЗСЛШд ( $r=+0,57$ ;  $p<0,05$ ), ТМШПд ( $r=+0,48$ ;  $p<0,05$ ); АЛТ та КДР ЛШ ( $r=+0,52$ ;  $p<0,05$ ), ІММ ЛШ ( $r=+0,61$ ;  $p<0,05$ ),  $V_e/V_a$  ( $r=+0,60$ ;  $p<0,05$ ); ГГТ та розміром ЛПд ( $r=+0,63$ ;  $p<0,05$ ), ПШ ( $r=+0,48$ ;  $p<0,05$ ); ЛФ та КДО ЛШ ( $r=+0,45$ ;  $p<0,05$ ).

Аналіз показників ВСР у хворих на ІХС із НАЖХП встановив вірогідне зменшення часових показників ВСР: SDNNi-день (на 44%), SDNNi-ніч (на 61%), RMSSD-день (на 67%), RMSSD-ніч (на 86%), pNN50-день (у 6,5 раз), pNN50-ніч (у 5 разів), що свідчить про зниження загальної активності вегетативної нервової системи; спектральних показників: HF-день (на 43%), HF-ніч (на 61%) VLF-ніч (у 2,38 раз), збільшення LF-день (на 40%), LF-ніч (на 51%) та співвідношення LF/HF-день (на 16%), LF/HF-ніч (на 17%), що вказує на суттєвий симпто-парасимпатичний дисбаланс за рахунок переважання симпатичної складової. У хворих із поєднаним перебігом ІХС і НАЖХП реєстрували значно довшу загальну тривалість депресії сегмента ST (на 22,5%), більш глибоку депресію сегмента ST (у 2,14 раз) та довшу тривалість її максимального епізоду (на 30%), більшу кількість шлуночкових екстрасистол за добу (у 6,8 раз) порівняно з хворими без патології печінки. Виявлені асоціації між вегетативними порушеннями та функціональним станом печінки: рівнем АЛТ та RMSSD-ніч ( $r=-0,69$ ;  $p<0,05$ ); ГГТ та SDNNi-день ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ), pNN50-день ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ), VLF-день ( $r=-0,63$ ;  $p<0,05$ ), HF-день ( $r=-0,58$ ;  $p<0,05$ ).

У хворих на ІХС із НАЖХП похідні рівні біомаркерів вірогідно ( $p<0,05$ ) відрізнялись від показників групи контролю: концентрація резистину була на 48% вищою, адипонектину на 60% нижчою; спостерігалось збільшення вмісту СРБ (у 8,9 раз) та ADMA (на 42%). У хворих на ІХС без патології печінки рівні адипонектину і резистину суттєво не переважали аналогічні показники у здорових осіб, однак відзначено достовірно вищі рівні СРБ (у 3,1 раз) та ADMA (на 30%). Слід зазначити, що у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, в порівнянні з пацієнтами без структурно-функціональної патології печінки, встановлено значне ( $p<0,05$ ) зменшення рівня адипонектину на 31,6%, збільшення резистину на 27%, ADMA на 21% та СРБ у 2,81 раз, що свідчить про наявність при коморбідній патології дисбалансу адипоцитокінового профілю, більш виражених проявів ендотеліальної дисфункції та системного запального процесу. Поряд з цим, у хворих з НАСГ активність системного запалення була

вірогідно більшою порівняно з хворими зі стеатозом, що підтверджується підвищенням концентрації СРБ на 44% ( $p < 0,05$ ). Виявлені кореляції між рівнем СРБ та АЛТ ( $r = +0,51$ ;  $p < 0,05$ ), адипонектину та ГГТ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), резистину та ЛФ ( $r = +0,48$ ;  $p < 0,05$ ), ADMA та ЛФ ( $r = +0,63$ ;  $p < 0,05$ ) відображають взаємозв'язок функціонального стану печінки з виявленими нейрогуморальними порушеннями.

За допомогою проведеного ROC-аналізу визначено оптимальні точки розподілу біомаркерів щодо діагностики НАЖХП у хворих на ІХС. Прогностична цінність біомаркерів щодо наявності НАЖХП у хворих на ІХС представлена в табл. 1.

Таблиця 1 – Прогностична цінність нейрогуморальних порушень у пацієнтів з ІХС щодо наявності НАЖХП за результатами ROC-аналізу

Показник, одиниці виміру	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	Чутливість, %	Специфічність, %	p
Індекс НОМА	>3,26	0,951	81,7	87,5	<0,001
ADMA, мкмоль/л	>0,6	0,903	88,9	84,6	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	<6,23	0,879	71,4	85,0	<0,001
Резистин, нг/мл	>5,25	0,865	75,0	83,3	<0,001
Співвідношення адипонектин/резистин	<1,23	0,846	85,7	70,0	<0,001
СРБ, мг/л	>5	0,781	71,4	70,0	<0,001

Як видно з таблиці, усі показники, окрім СРБ, мали площу під кривою більше 0,8, що свідчить про високу якість діагностичних моделей, однак найбільш високу чутливість, оптимальне співвідношення чутливості та специфічності мали такі показники: ADMA ( $Se = 88,9$ ;  $Sp = 84,6$ ;  $AUC = 0,903$ ), індекс НОМА ( $Se = 81,7$ ;  $Sp = 87,5$ ;  $AUC = 0,913$ ), співвідношення адипонектин/резистин ( $Se = 85,7$ ;  $Sp = 70,0$ ;  $AUC = 0,846$ ). Дещо меншу чутливість з досить високою специфічністю мали адипонектин ( $Se = 71,4$ ;  $Sp = 85,0$ ;  $AUC = 0,879$ ), резистин ( $Se = 75,0$ ;  $Sp = 83,3$ ;  $AUC = 0,865$ ).

На підставі проведеного кореляційного аналізу та наступного розрахунку відносного ризику встановлено достовірні ( $p < 0,05$ ) взаємозв'язки нейрогуморальних порушень з чинниками прогресування ІХС на тлі НАЖХП, інтегральна схема яких представлена на рис. 2.





зниження рівня інсуліну (на 25%), проте зниження індексу НОМА, підвищення індексу CARO, зниження рівнів ЗХС і ТГ не досягло рівня статистичної значущості.

У хворих із поєднаним перебігом ІХС і НАЖХП, що додатково отримували УДХК та L-аргінін, відзначено тенденцію до зменшення кінцево-діастолічного тиску і підвищення ФВ ЛШ, вірогідне покращення показників діастолічної функції ЛШ (збільшення  $V_e$  на 10,45% та зменшення  $V_a$  на 7,4%) на тлі зниження ІЖМ на 45%. У хворих, які отримували базисну терапію, через 3 місяці лікування достовірних змін показників кардіогемодинаміки не відбувалось, відзначалася тенденція до зменшення  $V_e$  та IVRT.

За результатами добового моніторування ЕКГ у хворих на ІХС та НАЖХП, які отримували комбіновану терапію, відзначено достовірне зменшення проявів ішемії міокарда (тривалості депресії сегмента ST на 55%), кількості шлуночкових екстрасистол на 84%, кількості і тривалості епізодів тахікардії (на 80% та 85% відповідно), підвищення загальної потужності вегетативної нервової системи (SDNNi на 18% в активному періоді і на 20% в пасивному періоді) та нормалізацію симпато-парасимпатичного балансу (зменшення співвідношення LF/HF на 24% в активному і на 27% в пасивному періоді). У хворих, які отримували базисну терапію, достовірно зменшилась лише кількість і тривалість епізодів тахікардії (на 61% і 60% відповідно) та збільшився показник HF в активний період (на 17%).

При вивченні змін концентрацій маркерів, що відображають стан адипоцитокінового профілю та ендотеліальної дисфункції, через 3 місяці від початку комбінованого лікування встановлено достовірне зниження рівня резистину на 25%, підвищення рівня адипонектину на 37% та зниження рівня ADMA на 36% поруч із покращенням функціонального стану печінки (зниження рівня ГГТ на 65%, ЛФ на 50%). Динаміка концентрації досліджуваних біомаркерів під впливом базисного лікування суттєвих змін не зазнала, однак спостерігалась тенденція до зниження рівня ADMA.

Залежність ефективності базисного лікування із включенням УДХК та L-аргініну від початкового рівня біомаркерів з метою визначення категорії хворих на ІХС із НАЖХП, яким найбільш доцільне призначення запропонованої комбінованої терапії, була проаналізована шляхом математичного моделювання з побудовою бінарного дерева рішень (рис. 3).

Контроль ефективності лікування проводили з урахуванням таких критеріїв: оцінка ступеня інсулінорезистентності (зниження індексу НОМА та підвищення індексу CARO), досягнення цільових показників ліпідного профілю і референтних значень показників функціонального стану печінки, нормалізація симпато-парасимпатичного дисбалансу, зменшення проявів ішемії міокарда за даними добового моніторування ЕКГ за Холтером. Якщо усі показники мали

позитивну динаміку в процесі лікування та досягли очікуваних значень – відзначено повну ефективність, а якщо терапія впливала лише на динаміку окремих параметрів – ефективність вважали частковою.

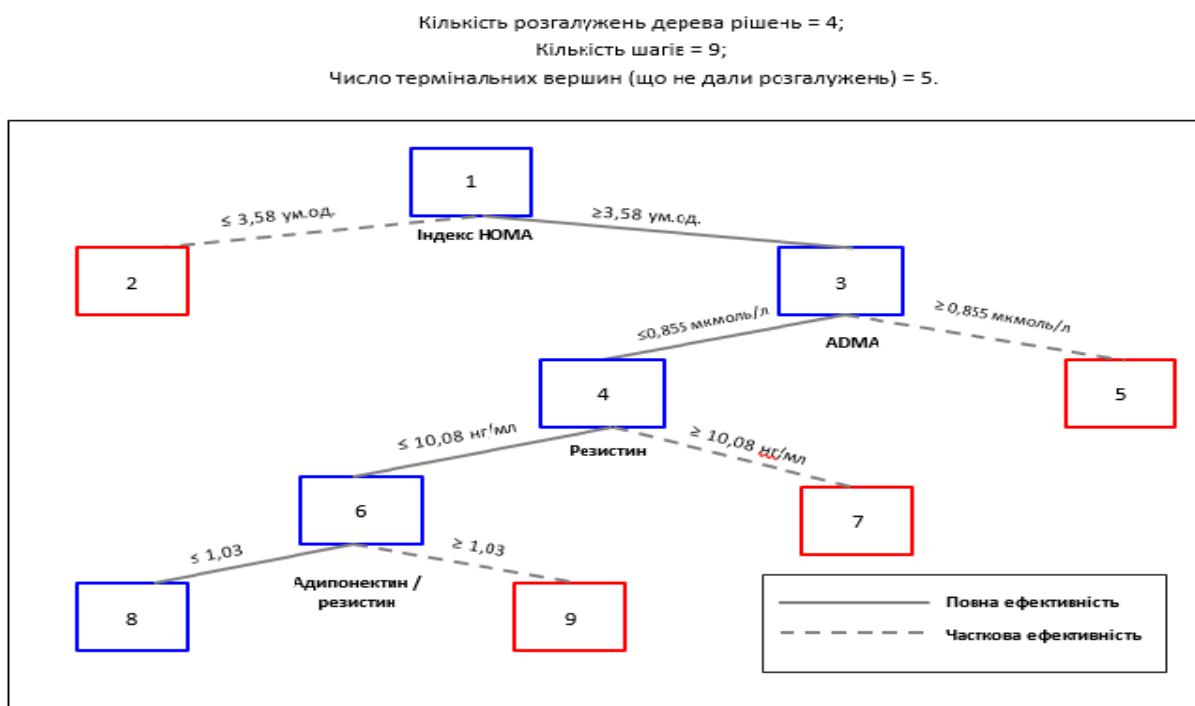


Рисунок 3 – Дерево рішень для визначення ефективності комбінованого лікування хворих на ІХС на тлі НАЖХП залежно від рівнів біомаркерів

Серед усіх досліджуваних біомаркерів програма виділила найбільш інформативні показники, які впливали на ефективність лікування. При покроковому аналізі за ступенем значущості означені біомаркери автоматично були розподілені таким чином: найбільш суттєвим щодо впливу на кінцевий результат терапії виявився індекс НОМА, наступними точками розгалуження були ADMA, резистин та співвідношення адипонектин/резистин. При значенні індексу НОМА  $< 3,58$  од., ADMA  $< 0,855$  мкмоль/л, резистину  $< 10,08$  нг/мл та співвідношення адипонектин/резистин  $< 1,03$  спостерігалась оптимальна ефективність запропонованого лікування, що свідчить про доцільність призначення комбінованої терапії УДХК та L-аргініну відразу після виявлення у хворих на ІХС супутньої НАЖХП (оптимально на її ранніх стадіях).

Таким чином, отримані дані свідчать про перевагу базисної терапії із включенням УДХК та L-аргініну у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, що підтверджується покращенням показників ліпідного спектру, функціонального стану печінки, параметрів кардіогемодинаміки, варіабельності серцевого ритму за рахунок зменшення проявів інсулінорезистентності, адипокінового дисбалансу та ендотеліальної дисфункції.

## ВИСНОВКИ

1. Ішемічна хвороба серця – провідна причина смертності і втрати працездатності населення України. У структурі поширеності і захворюваності від хвороб системи кровообігу її частка становить 37,4% і 27,5% відповідно. ІХС: стабільна стенокардія напруження часто асоціюється із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки, яка негативно впливає на її перебіг і прогноз. Актуальним є визначення спільних факторів ризику, провідних механізмів прогресування, підвищення ефективності діагностики і лікування ІХС, що перебігає на тлі НАЖХП. У дисертаційній роботі на підставі проведеного комплексного дослідження наведено вирішення актуальної задачі внутрішньої медицини щодо визначення клініко-патогенетичної ролі інсулінорезистентності, адипоцитокінового і вегетативного дисбалансу, ендотеліальної дисфункції, структурно-функціональних змін серця і судин при ІХС, асоційованій з НАЖХП, та запропоновано спосіб оптимізації лікування.

2. Хворим на ІХС із супутньою НАЖХП, порівняно з хворими на ІХС без патології печінки, властиві збільшення ІМТ (на 8,73%), ОТ (на 6,38%), рівня ТГ (на 36%), інсуліну (у 2,42 рази), індексу НОМА (у 2,35 рази) та зменшення індексу CARO (у 2,0 рази). Чотирикомпонентний метаболічний синдром зафіксовано у 78% хворих на ІХС із НАЖХП проти 51% в групі порівняння ( $\chi^2=9,37$ ;  $p<0,01$ ). Ступінь вираженості метаболічних змін залежить від активності патологічного процесу у печінці, що підтверджується кореляційними зв'язками АЛТ та ІМТ ( $r=+0,60$ ;  $p<0,05$ ), ЛПНЩ ( $r=+0,58$ ;  $p<0,05$ ); АСТ та індексом НОМА ( $r=+0,60$ ;  $p<0,05$ ).

3. У хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, порівняно з хворими без патології печінки, структурно-функціональні зміни серця і судин характеризуються вірогідним збільшенням ІММ ЛШ (на 10%), ІЖМ (на 33%), товщини ЗСЛШд (на 13%), ВТС ЛШ (на 23%), переважно концентричною гіпертрофією ЛШ (68%), діастолічною дисфункцією ЛШ за типом порушення релаксації (у 97%), потовщенням комплексу інтима-медіа (на 22%), яке було зареєстровано у 70% хворих ( $\chi^2=4,89$ ;  $p<0,05$ ). У хворих на ІХС з НАСГ КДР ЛШ на 10% та КДО ЛШ на 9,89% переважають аналогічні параметри у хворих на ІХС зі стеатозом печінки ( $p<0,05$ ). Кореляційні зв'язки між АЛТ та КДР ЛШ ( $r=+0,52$ ;  $p<0,05$ ), ІММ ЛШ ( $r=+0,61$ ;  $p<0,05$ ),  $Ve/Va$  ( $r=+0,60$ ;  $p<0,05$ ), АСТ та ТЗСЛШд ( $r=+0,57$ ;  $p<0,05$ ), ТМШПд ( $r=+0,48$ ;  $p<0,05$ ) свідчать про взаємозв'язок кардіоваскулярного ремоделювання з активністю запального процесу у печінці.

4. Наявність НАЖХП у хворих на ІХС, на відміну від пацієнтів без ураження печінки, супроводжується вірогідним збільшенням загальної тривалості (на 22,5 %) та глибини депресії сегмента ST (у 2,14 раза), тривалості її максимального епізоду (на 30%), а також більш частою реєстрацією епізодів шлуночкової екстрасистоїї (у 6,8 рази) за добу. Встановлені кореляційні взаємозв'язки показників функціонального стану печінки з індикаторами електричних та ішемічних змін міокарда: рівнем АЛТ і кількістю шлуночкових екстрасистол за добу ( $r=+0,51$ ;  $p<0,05$ ), ГГТ і загальною тривалістю депресії сегмента ST ( $r=+0,62$ ;  $p<0,05$ ).

5. При поєднаному перебігу ІХС і НАЖХП спостерігається вірогідне зменшення часових показників ВСР: SDNNi-день (на 44%), SDNNi-ніч (на 61%), RMSSD-день (на 67%), RMSSD-ніч (на 86%); спектральних показників: HF-день (на 43%), HF-ніч (на 61%); збільшення LF-день (на 40%), LF-ніч (на 51%) та співвідношення LF/HF-день (на 16%), LF/HF-ніч (на 17%), що вказує на суттєвий симпато-парасимпатичний дисбаланс за рахунок переважання симпатичної складової. Виявлені взаємозв'язки маркерів цитолітичного і холестатичного синдромів з показниками ВСР: АЛТ та RMSSD-ніч ( $r=-0,69$ ;  $p<0,05$ ); ГГТ та SDNNi-день ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ), HF-день ( $r=-0,58$ ;  $p<0,05$ ) підтверджують роль патології печінки у дизрегуляції вегетативного забезпечення серцевої діяльності.

6. У хворих на ІХС із НАЖХП, порівняно з хворими на ІХС без патології печінки, виявлено збільшення сироваткового рівня резистину (на 27%), ADMA (на 21%), СРБ (у 2,81 рази), зменшення концентрації адипонектину (на 31,6%) та співвідношення адипонектин/резистин (в 1,48 рази). Кореляційні зв'язки між рівнем СРБ та АЛТ ( $r=+0,51$ ;  $p<0,05$ ), адипонектину і ГГТ ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ), резистину і ЛФ ( $r=+0,48$ ;  $p<0,05$ ), ADMA і ЛФ ( $r=+0,63$ ;  $p<0,05$ ) свідчать про взаємозв'язок дисбалансу адипоцитокінів, дисфункції ендотелію, системного запалення з індикаторами ураження печінки. За результатами ROC-аналізу встановлено, що предикторну цінність щодо наявності НАЖХП у хворих на ІХС мають індекс НОМА  $>3,26$  од. ( $Se=81,7$ ;  $Sp=87,5$ ;  $AUC=0,951$ ), ADMA  $>0,6$  мкмоль/л ( $Se=88,9$ ;  $Sp=84,6$ ;  $AUC=0,903$ ) та співвідношення адипонектин/резистин  $>1,23$  ( $Se=85,7$ ;  $Sp=70,0$ ;  $AUC=0,846$ ).

7. Особливості клінічного перебігу ІХС, коморбідної із НАЖХП, обумовлені нейрогуморальними змінами, що підтверджується результатами кореляційного аналізу з наступним розрахунком відносного ризику: на розвиток і прогресування атерогенної дисліпідемії вірогідно впливає дисбаланс адипоцитокінів ( $BP=3,7$ ;  $p<0,05$ ), індекс НОМА ( $BP=1,8$ ;  $p<0,05$ ) та рівень ADMA ( $BP=2,3$ ;  $p<0,05$ ); вегетативних порушень – рівень ADMA

(BP=3,8;  $p<0,05$ ), індекс НОМА (BP=2,9;  $p<0,05$ ) та співвідношення адипонектин/резистин (BP=3,0;  $p<0,05$ ); ішемічних змін міокарда – ADMA (BP=1,8;  $p<0,05$ ) та індекс НОМА (BP=2,4;  $p<0,05$ ); гіпертрофії ЛШ – співвідношення адипонектин/резистин (BP=2,1;  $p<0,05$ ); діастолічної дисфункції – концентрація ADMA (BP=1,8;  $p<0,05$ ), адипонектину (BP=3,2;  $p<0,05$ ) та співвідношення адипонектин/резистин (BP=2,4;  $p<0,05$ ); потовщення комплексу інтима медіа – концентрація резистину (BP=1,7;  $p<0,05$ ) та ADMA (BP=2,2;  $p<0,05$ ).

8. Призначення УДХК та L-аргініну на тлі базисної терапії у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, сприяє зменшенню індексу НОМА на 32%, збільшенню індексу CARO на 42%, поліпшенню показників ліпідного обміну (зниженню ЗХС на 20%, тригліцеридів на 60%), адипоцитокінового профілю та функціонального стану ендотелію, покращенню діастолічного наповнення ЛШ, зменшенню проявів ішемії міокарда, кількості шлуночкових екстрасистол, підвищенню загальної потужності вегетативної нервової системи на тлі нормалізації функціонального стану печінки. Побудова бінарного дерева рішень виявила найвищу ефективність комбінованої терапії при значенні індексу НОМА  $<3,58$  ум.од., ADMA  $<0,855$  мкмоль/л, резистину  $<0,08$ нг/мл, адипонектин/резистин  $<1,035$ .

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ІХС при значенні індексу НОМА  $>3,26$  ум. од. та/або співвідношенні адипонектин/резистин  $<1,23$  та/або рівні ADMA  $>0,6$  мкмоль/л рекомендовано поглиблене дослідження структурно-функціонального стану печінки з метою ранньої діагностики НАЖХП як одного із чинників обтяження перебігу основного захворювання.

2. У хворих на ІХС супутня НАЖХП асоціюється з ризиком розвитку вегетативного дисбалансу, екстрасистолії та ішемії міокарда, що обумовлює необхідність включення до переліку обов'язкових методів дослідження проведення добового моніторингу ЕКГ з кількісним аналізом аритмій та параметрів варіабельності серцевого ритму.

3. З метою покращення клінічних, нейрогуморальних показників і нормалізації функціонального стану печінки у хворих на ІХС при наявності супутньої НАЖХП доцільно включати до комплексної терапії УДХК у дозі 20 мг/кг маси тіла на добу та 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду шляхом внутрішньовенної інфузії по 100 мл 1 раз на добу протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування по 5 мл (1 г) три рази на добу протягом 3 місяців.



## СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мінняйленко Л. Є. Особливості вегетативних порушень та ішемічних змін міокарда у хворих на стабільну стенокардію, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *ScienceRise*. 2016. № 10 (6). С. 28–33.

2. Михайловська Н. С., Мінняйленко Л. Є. Особливості ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки. *ScienceRise*. 2016. № 2/3 (19). С. 9–14. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).

3. Михайловська Н. С., Мінняйленко Л. Є. Взаємозв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки з компонентами метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця. *Буковинський мед. вісник*. 2016. № 1 (77). С. 79–83. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та обстеження хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).

4. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. The peculiarities of adiponectin and resistin interrelationships with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease. *Запорозж. мед. журн*. 2016. № 5. С. 25–30. (Здобувачем проведено відбір хворих, забір матеріалу та імуноферментне визначення рівнів адипоцитокінів у сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. Vascular endothelium state, clinical and metabolic features of patients with coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease. *Патологія*. 2017. № 1. С. 62–67. (Здобувачем проведено відбір хворих, забір матеріалу та імуноферментне визначення рівнів ADMA та CRP у сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

6. Mykhailovska N. S., Miniailenko L. E. Dynamics of structural, functional and vegetative changes of heart under the influence of combined therapy with the use of ursodeoxycholic acid and L-arginine in patients with coronary heart disease associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Патологія*. 2017. № 2. С. 142–148. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, інструментальне обстеження хворих в динаміці лікування, статистичний аналіз даних, оформлення статті).

7. Ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на тлі базисної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. С. Михайловська, Л. Є. Мінняйленко, О. І. Різник, О. О. Лісова, Т. В. Олійник. *Буковинський мед. вісник*. 2017. № 2. С. 31–35. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів,

*призначення терапії, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

8. Пат. 99835 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. С. Михайловська, Л. Є. Міняйленко, Я. М. Михайловський, Д. П. Іпатова, О. О. Зеленіна. № у 2015 00040 ; заявл. 05.01.15 ; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, оформлення заявки).*

9. Міняйленко Л. Є. Особливості кардіогемодинаміки у хворих на ІХС поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Збірка матеріалів ХХ міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених.* Тернопіль : Укрмедкнига, 2016. С. 43.

10. Міняйленко Л. Е. Особенности метаболических нарушений у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и неалкогольной жировой болезни печени. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016* : сб. тез. докл. LXX Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск : БГМУ, 2016. С. 233.

11. Міняйленко Л. Є. Структурно-функціональна перебудова серця у хворих на стабільну стенокардію напруження, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні аспекти медицини і фармації -2016* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. Запоріжжя, 2016. С. 123.

12. Міняйленко Л. Є. Клініко-патогенетична роль асиметричного диметиларгініну у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. Запоріжжя, 2017. С. 96–97.

13. Міняйленко Л. Є. Особливості метаболічних порушень та рівні адипоцитокінів у хворих на ішемічну хворобу серця з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря* : Матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. Тернопіль, 2017. С. 62–64. *(Здобувачем проведено обстеження хворих в динаміці лікування, статистичний аналіз даних, підготовка тез до друку).*

14. Miniailenko L. E. Dynamics of structural and functional state of endothelium in patients with coronary heart disease and nonalcoholic fatty liver under the influence of combined therapy with the use of UDCA and L-arginine. *Book of abstracts of VII International students conference of young medical researchers.* Wroclaw, 2017. P. 102.

15. Міняйленко Л. Є., Олійник Т. В. Особливості змін показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю з дня народж. І.Г. Герцена. Одеса, 2017. С. 71. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка тез до друку)*.

16. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Фармакологічна корекція нейрогуморальних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю ТДМУ (Тернопіль, 14 черв. 2017 р.). Тернопіль, 2017. С. 81–82.

17. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Неалкогольна жирова хвороба печінки як компонент метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця. *Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. пам'яті проф. В.М. Хворостинки та 140-річчю з дня заснування каф. факультетської терапії (Харків, 7 вер. 2017 р.). Х., 2017. С. 59–60. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, підготовка тез до друку)*.

18. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є., Зеленіна О. А. Взаємозв'язок структурно-функціонального стану серця з метаболічними порушеннями при ішемічній хворобі серця, поєднаній з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Укр. кардіол. журн.* 2016. Додаток 3 : матеріали XVII Нац. конгресу кардіологів України. С. 120. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*.

19. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є., Зеленіна О. А. Нейрогуморальні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки: переваги комбінованої фармакотерапії. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток 1 : матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України. С. 64. *(Здобувачем проведено обстеження хворих в динаміці лікування, підготовка тез до друку)*.

## АНОТАЦІЯ

**Міняйленко Л.Є. Нейрогуморальні порушення у хворих на стабільну стенокардію напруження, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки, та їх медикаментозна корекція. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності діагностики і лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), поєднаної з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), на підставі визначення клініко-патогенетичної ролі нейрогуморальних порушень та обґрунтування їх фармакологічної корекції.

Встановлено, що у хворих на ІХС, коморбідну з НАЖХП, спостерігаються більш виражені метаболічні порушення, ішемічні, вегетативні та електричні зміни міокарда, ознаки серцево-судинного ремоделювання, дисбаланс адипоцитокінів та ендотеліальна дисфункція. Визначено наявність взаємозв'язків нейрогуморальних порушень з чинниками прогресування ІХС на тлі НАЖХП. Доведено, що застосування урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на тлі базисної терапії у хворих на ІХС, асоційовану з НАЖХП, супроводжується поліпшенням показників інсулінорезистентності, ліпідного обміну, функції ендотелію та балансу адипоцитокінів поряд із нормалізацією функціонального стану печінки. Визначено ефективність запропонованої фармакотерапії у хворих на ІХС з НАЖХП залежно від рівня біомаркерів за допомогою побудови бінарного дерева рішень.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, кардіоваскулярне ремоделювання, нейрогуморальні порушення, лікування, урсодезоксихолева кислота, L-аргінін.

## АННОТАЦІЯ

**Миняйленко Л.Е. Нейрогуморальные нарушения у больных стабильной стенокардией напряжения, ассоциированной с неалкогольной жировой болезнью печени, и их медикаментозная коррекция. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2018.

Диссертация посвящена повышению эффективности диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС): стабильной стенокардии напряжения, ассоциированной с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), на основании получения новых научных данных о клинко-патогенетической роли нейрогуморальных нарушений, и обоснование их фармакологической коррекции.

В открытое проспективное исследование в параллельных группах были включены 150 человек, из них – 120 больных с ИБС, а также 30 практически здоровых лиц в качестве группы контроля. Все обследованные больные были разделены на 2 группы: 1 группа – 60 пациентов с ИБС и сопутствующей НАЖБП; 2 группа – 60 больных ИБС без НАЖБП.

Методом рандомизации больные ИБС с сопутствующей НАЖБП разделены на подгруппы наблюдения: 1 подгруппа – 33 больных, получавших стандартную базисную терапию ИБС; 2 подгруппа – 27 больных, которым дополнительно к базисной терапии назначали комбинацию урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и L-аргинина по схеме. Продолжительность лечения составила 3 месяца.

В результате проведенного исследования установлено, что у больных ИБС, коморбидной с НАЖБП, имеет место достоверно большая выраженность ишемических и вегетативных изменений миокарда, проявлений его электрической нестабильности, что подтверждается существенным увеличением общей продолжительности и глубины депрессии сегмента ST, продолжительности ее максимального эпизода, повышением частоты сердечных сокращений, количества желудочковой экстрасистолии за сутки, уменьшением временных и спектральных показателей variability сердечного ритма по сравнению с больными ИБС без патологии печени. Выявлены особенности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов у больных ИБС, ассоциированной с НАЖБП, характеризующиеся увеличением индекса массы миокарда, индекса жесткости миокарда, относительной толщины стенки, преобладанием концентрической гипертрофии, диастолической дисфункции левого желудочка по типу нарушения релаксации, утолщением комплекса интима-медиа, которое зафиксировано у 70% больных.

Впервые на основании проведенного корреляционного и ROC-анализа и дальнейшего расчета относительного риска доказано патогенетическую роль выявленных нейрогуморальных нарушений в процессах прогрессирования ИБС на фоне НАЖБП. Определено, что у больных ИБС индекс НОМА  $> 3,26$  ед., уровень асимметричного диметиларгинина  $> 0,6$  мкмоль/л и соотношение адипонектин / резистин  $> 1,23$  являются факторами, которые ассоциируются с наличием НАЖБП.

Доказано, что применение УДХК и L-аргинина на фоне базисной терапии у больных ИБС, ассоциированной с НАЖБП, сопровождается улучшением показателей инсулинорезистентности, липидного обмена, функционального состояния печени, а также снижением уровня асимметричного диметиларгинина, резистина и повышением концентрации адипонектина, что свидетельствует о положительном влиянии комбинированной фармакотерапии на баланс адипоцитокинов и функцию эндотелия. Определена эффективность предложенной схемы комбинированной фармакотерапии больных ИБС в зависимости от уровня биомаркеров с помощью математической модели с построением бинарного дерева решений.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, кардиальное ремоделирование, нейрогуморальные нарушения, лечение, урсодезоксихолевая кислота, L-аргинин.

## ANNOTATION

**Miniailenko L.E. The neurohumoral malfunctions in patients with stable angina associated with nonalcoholic fatty liver disease, and their medicamentation correction. – As manuscript.**

The dissertation is submitted for a degree of Candidate of Medical Science (Philosophy doctor) in the speciality 14.01.02 – Internal diseases. – Zaporizhzhia State Medical University of MHC of Ukraine, Zaporizhzhya, 2018.

The thesis is devoted to the improvement of the efficiency of diagnosing and treatment of coronary heart disease (CHD), combined with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), on the basis of identifying clinical and pathogenetic role of neurohumoral changes and substantiation of their pharmacological correction.

It is established that in patients with CHD, comorbid with NAFLD, the metabolic disorders, ischemic, vegetative and electrical myocardium changes, signs of cardiovascular remodeling, imbalance of adipocytokines and endothelial dysfunction are more pronounced. It is determined that there is a relationship between neurohormonal changes and factors of CHD progression on the background of NAFLD. It has been proved that the use of ursodeoxycholic acid and L-arginine with basic therapy in patients with CHD, associated with NAFLD, is followed by the improvement in insulin resistance, lipid metabolism, endothelial function and adipocytokine balance, along with the normalization of the functional state of the liver. The effectiveness of the proposed pharmacotherapy in patients with CHD combined with NAFLD depending on the level of biomarkers is determined by the construction of a binary decision tree.

**Key words:** coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, cardiac remodeling, neurohormonal disorders, treatment, ursodeoxycholic acid, L-arginine.



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	- аланінамінотрансфераза
АСТ	- аспартатамінотрансфераза
ВР	- відносний ризик
ВСР	- варіабельність серцевого ритму
ВТС	- відносна товщина стінки
ГГТ	- гаммаглутамілтрансфераза
ЕКГ	- електрокардіографія
ЗХС	- загальний холестерин
ІЖМ	- індекс жорсткості міокарда
ІММ	- індекс маси міокарда
ІМТ	- індекс маси тіла
ІХС	- ішемічна хвороба серця
ЛФ	- лужна фосфатаза
ЛШ	- лівий шлуночок
МС	- метаболічний синдром
НАЖХП	- неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	- неалкогольний стеатогепатит
СРБ	- С-реактивний білок
УДХК	- урсодезоксихолева кислота
ADMA	- асиметричний диметіларгінін
AUC	- площа під кривою
HF	- спектральна потужність в області високих частот
LF	- спектральна потужність в області низьких частот
LF/HF	- відношення симпатовагального балансу
pNN50	- відсоток кардіоінтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш, ніж на 50 мс
RMSSD	- квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар кардіоінтервалів
ROC-аналіз	- Receiver Operating Characteristic analysis
SDNNi	- стандартне відхилення нормальних кардіоінтервалів
VLF	- спектральна потужність в області дуже низьких частот
Ve	- максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
Va	- максимальна швидкість наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя

Підписано до друку 27.02.2018. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,0

Наклад – 100 прим. Замовлення № 7618.

Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.